

Empfehlungen zum klinischen Einsatz von Ziconotid zur intrathekalen Therapie chronischer Schmerzen

Von V. Tronnier, W. Hofacker, W. Ilias, B. Kleinmann, A. Koulousakis, H.-G. Kress, R. Likar, E. A. Lux, G. Müller-Schwefe, G. Schütze, M. Überall*

Ziconotid (Prialt®) ist das erste (in den USA und Europa) zugelassene Nichtopioidanalgetikum für die intrathekale Schmerztherapie zur Behandlung schwerer chronischer Schmerzen. Hierbei können sowohl Patienten, die bisher mit intrathekalen Opioiden behandelt wurden, deren Schmerzreduktion aber nicht suffizient war oder die intolerable Nebenwirkungen erlitten haben, auf Ziconotid umgestellt werden als auch Patienten, die bislang nicht intrathekal therapiert wurden, sozusagen „de novo“ mit Ziconotid behandelt werden. Ziconotid ist das synthetisch hergestellte Conotoxin SNX-111, bestehend aus 25 Aminosäuren, das dem Gift der Meeresschnecke *Conus magus* entspricht. Es entfaltet seine analgetische Wirkung durch eine Blockade spannungsabhängiger Kalziumkanäle und verhindert dadurch einen Kalziumeinstrom in die Zelle und die daraus resultierende Freisetzung proanalgetischer Neurotransmitter [4, 20]. Eine Reihe

tierexperimenteller Studien hat die analgetische Wirksamkeit dieser Substanz nachgewiesen [1, 7], bevor diese in drei zulassungsrelevanten, klinischen placebokontrollierten Studien bestätigt wurde [8, 14, 17]. In diesen Studien wurde Ziconotid in Monotherapie eingesetzt. Darüber hinaus liegen Veröffentlichungen zur Kombinationstherapie mit intrathekalem Morphin vor [19, 22]. Entsprechende Stabilitätsstudien wurden ebenfalls publiziert [11]. Ziconotid ist neben Morphin das einzige Analgetikum, das in Deutschland und Österreich zur intrathekalen Therapie zugelassen wurde. In offenen Anschlussstudien wurden mittlerweile Sicherheit und Wirksamkeit über mehrere Jahre hinweg bestätigt [6, 18, 21].

Expertengremium

Die Besonderheiten dieser neuartigen nichtopioiden Substanz und die Handhabung bei Patienten mit bereits implantierten Medikamentenpumpen [15] bzw. die Besonderheiten bei der Titration von „De-novo“-Patienten haben dazu geführt, dass das Pharmaunternehmen Eisai GmbH im Jahr 2006 ein Advisory Board gegründet hat. In diesem Gremium befinden sich Ärzte, die sich seit Jahren mit der intrathekalen Therapie auseinandersetzen und die seit der Einführung von Ziconotid in Deutschland und Österreich klinische Erfahrungen mit der neuen

Therapie gemacht haben. Im Lauf der vergangenen vier Jahre wurden neue Erkenntnisse in der praktischen Anwendung der Substanz gewonnen, wodurch ein besseres Wirkungs-/Nebenwirkungsprofil erzielt werden konnte. Die Weitergabe dieser Informationen sieht das Expertengremium als essenziell wichtig an, da es bei vielen Anwendern immer noch Unsicherheiten beim Einsatz dieser Substanz gibt. Basierend auf den genannten Erfahrungen werden im Folgenden Empfehlungen für die Vorgehensweise bei der Therapie mit Ziconotid gegeben, die die Angaben des Herstellers ergänzen. Dabei sind die Empfehlungen der Polyanalgesic-Konsensuskonferenz aus dem Jahr 2007 [5] durchaus kritisch beurteilt worden. Die Empfehlungen des deutsch-österreichischen Expertengremiums sollen in publizierter Form einem größeren Kreis von Schmerztherapeuten zugänglich gemacht werden.

EMPFEHLUNGEN

Therapeutische Titration (Initialdosis)

Basierend auf den klinischen Erfahrungen sollte die Initialdosis zwischen 1,2 und 2,4 µg/Tag liegen. Bei Patienten, die generell sensitiver auf Medikamente reagieren, kann auch eine niedrigere Initialdosis gewählt werden.

* Für das deutsch-österreichische, wissenschaftliche Expertengremium zur Vorgehensweise bei der Therapie mit Ziconotid. Mitglieder des Expertengremiums: Prof. Dr. V. Tronnier (Lübeck), Dr. W. Hofacker (Otto-Beuren), Prof. Dr. Ilias (Wien), Dr. B. Kleinmann (Freiburg), Dr. A. Koulousakis (Köln), Prof. Dr. H.-G. Kress (Wien), Prof. Dr. R. Likar (Klagenfurt), Dr. E. A. Lux (Lünen), Dr. G. Müller-Schwefe (Göppingen), Dr. G. Schütze (Iserlohn), PD Dr. M. Überall (Nürnberg)

Prialt®; Eisai GmbH, Frankfurt/Main

Die Arbeit wurde unterstützt von der Eisai GmbH, Frankfurt/Main.

Tabelle 1: Empfohlenes Dosierschema für Ziconotid

Dosierschritte	Empfohlene Dosiserhöhung pro Woche [$\mu\text{g}/\text{w}$]	Empfohlene Tagesdosis [$\mu\text{g}/\text{d}$]
1. Woche	Initialdosis	1,2–2,4
2. Woche	0,6	1,8–3,0
3. Woche	0,6	2,4–3,6
4. Woche	0,6	3–4,2
5. Woche	0,6	3,6–4,8
6. Woche	0,6	4,2–5,4
.....
		Maximal empfohlene Tagesdosis 21,6

Kommentar:

Wegen des möglichen Auftretens zentralnervöser Nebenwirkungen ist die Titrationsphase von Ziconotid mit entsprechender Sorgfalt und Vorsicht durchzuführen. Ist noch keine Medikamentenpumpe implantiert, wird die Testung mit einer externen Pumpe über ein Medikamentenportsystem empfohlen. So kann über einen längeren Zeitraum getestet werden, um unter den gegebenen Bedingungen die optimale therapeutische Dosis zu ermitteln oder zumindest ein Ansprechen auf die Therapie zu erkennen.

Empfehlung zur Dosiserhöhung

Die Dosiserhöhung sollte grundsätzlich so langsam wie möglich erfolgen (individuelle Abweichungen sind möglich), da eine zu rasche Dosiserhöhung mit einer erhöhten Prävalenz von Nebenwirkungen einhergeht. Daher wird eine Erhöhung von 0,6 bis 1,2 μg pro Woche vorgeschlagen.

Kommentar:

Häufig zu beobachtende Nebenwirkungen unter zu rascher Dosiserhöhung sind Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Doppelbilder, Verschwommensehen, Schwindel, Gangstörungen, Nystagmus, Übelkeit, Erbrechen und Gedächtnisstörungen. Selten wurden Schlafstörungen, Sprachstörungen, Harnretention, Bewusstseinsstörungen, Muskel- und Gliederschmerzen sowie Veränderungen von Laborparametern (Phosphokreatinkinase) beobachtet.

Diese Störungen sind reversibel, können aber zum Abbruch der Therapie führen.

In Tabelle 1 ist das empfohlene Titrationsschema dargestellt.

Es hat sich gezeigt, dass 75% der Patienten mit einer Tagesdosis unter 9,6 $\mu\text{g}/\text{Tag}$ ausreichend analgetisch behandelt waren. Patienten mit Tagesdosen über 18 μg ohne einen analgetischen Effekt sind in der Regel als Therapieversager zu betrachten.

Die empfohlene Initialdosis sowie die empfohlene Dosiserhöhung liegen damit unterhalb der gemäß Fachinformation empfohlenen Startdosis von 2,4 μg sowie unterhalb der maximalen Empfehlung für die Erhöhung von 2,4 $\mu\text{g}/\text{Tag}$. Ebenso liegen die hier empfohlenen wöchentlichen Dosierschritte zeitlich weit über der Mindestempfehlung von 48 Stunden.

Die Dosistitration sollte bei Patienten mit nicht tumorbedingten Schmerzen grundsätzlich so langsam wie möglich erfolgen. Bei tumorbedingten Schmerzen ist eine raschere Titration möglich und wird empfohlen. Individuelle Abweichungen sind möglich.

Die derzeit verfügbaren Daten und die Erfahrung weisen allgemein darauf hin, dass eine (zu) schnelle Dosistitration mit einer höheren Prävalenz von Nebenwirkungen einhergeht. In der weiteren Betreuung sollten Änderungen bei der Dosierung oder der Begleitmedikation nur nach Rücksprache mit dem verordnenden Arzt vorgenommen werden.

Verdünnung der Ziconotidlösung und Pumpen

Die Konzentration der verwendeten Lösung sollte in externen Pumpen nicht unter 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ liegen, obwohl in der Praxis auch Patienten mit höheren Verdünnungen therapiert wurden. Die externe Pumpe sollte eine technisch minimale Flussrate in Höhe von 0,01 ml/h darstellen können.

Kommentar:

Ziconotid ist in Durchstechflaschen von 1 ml bzw. 5 ml mit 100 μg und 500 μg Ziconotidacetat erhältlich. Aufgrund der niedrigen therapeutischen Dosis sind daher Verdünnungen notwendig. Die Flussratenbegrenzungen der Pumpen sind zu berücksichtigen.

Da Ziconotid sowohl als „De-novo-Therapie“ als auch nach Therapiewechsel von Morphin ausschließlich intrathekal zum Einsatz kommt, erfolgt die Anwendung in elektronisch betriebenen Pumpen mit variabler Flussrate und in Gasdruckpumpen mit konstanter Flussrate.

Stabilitätsuntersuchungen liegen bis heute für die programmierbare SynchroMed®-Pumpe (Medtronic GmbH, Meerbusch) vor [13]. Eine intrathekale Therapie ist mit Gasdruckpumpen prinzipiell möglich. In der Praxis werden in Gasdruckpumpen höhere als die empfohlenen Verdünnungen von Ziconotid verwendet. Aufgrund der fixen Flussrate, ist eine Dosisänderung nur über die Veränderungen der Konzentration möglich.

Stabilitätsuntersuchungen von Ziconotid wurden nach Angaben des Herstellers für die externe Pumpe CADD-Micro® (Smiths Medical International Ltd., Kent, UK) durchgeführt. Ein geringer Wirkverlust durch das Kathetersystem ist wahrscheinlich.

Bei Gasdruckpumpen ohne Sideport muss nach einer Dosiserhöhung eine gewisse Zeit, abhängig von der Flussrate sowie der Länge und Weite des Kathetersystems (Kathetervolumen) abgewartet werden, bevor eine weitere

Dosiserhöhung vorgenommen wird. Diese sollte in der Regel frühestens nach einer Woche erfolgen.

In Analogie zu anderen intrathekalen Substanzen scheinen Konzentration und Flussrate einen Einfluss auf Wirkung und Nebenwirkung in der Therapie mit Ziconotid zu haben [2, 3]. Einige Anwender verwenden in der Praxis höhere Flussraten mit niedriger Konzentration, wobei ein eindeutiger Zusammenhang zur Wirkung bis heute nicht geklärt ist. Aufgrund des Phänomens ist zu empfehlen, beim Wechsel von der externen auf die interne Pumpe die gewählten Parameter beizubehalten.

Katheterlage

Es wird empfohlen, die Katheterspitze nach den allgemein akzeptierten Kriterien an den Ort des Schmerzgeschehens, idealer Weise im Bereich zwischen Th6 und Th10 zu platzieren.

Kommentar:

Ziconotid ist eine hydrophile Substanz. Aussagen zum Einfluss der Katheterlage auf die Wirksamkeit können aufgrund fehlender Studiendaten nicht gemacht werden. Gemäß Fachinformation des Herstellers wurde die optimale Katheterlage nicht ermittelt. Eine niedrigere Platzierung kann die Inzidenz von ziconotidbedingten unerwünschten, neurologischen Wirkungen reduzieren. Die hier ausgesprochene Empfehlung gilt für die typischen Katheterlagen mit Position der Spitze zwischen Th6 und Th10. Sollte in besonderen Fällen die Katheterspitze oberhalb Th 3 liegen müssen, ist eine niedrigere Startdosis und eine langsamere Dosiserhöhung zu empfehlen, um das Risiko von Nebenwirkungen zu minimieren.

Allgemeine Hinweise zur Voruntersuchung

Die Entscheidung zu einer intrathekalen Therapie sollte interdisziplinär, d. h. auch nach einer ausführlichen Evaluation durch einen in der Schmerzthera-

pie erfahrenen Psychologen und/oder Psychiater erfolgen.

Ambulante versus stationäre Einstellung

Prinzipiell kann die Einstellung sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. In jedem Fall muss, wie bei allen intrathekalen Therapien, die 24-Stunden-Rufbereitschaft des einstellenden Zentrums gewährleistet sein. Wird die Einstellung stationär durchgeführt, sollte zusätzlich eine ambulante Phase eingeplant werden, damit der Patient die Wirksamkeit von Ziconotid unter Alltagsbedingungen testen kann.

Kommentar:

Hier muss man die unterschiedlichen Vorgehensweisen bei der intrathekalen Medikamentenaustestung berücksichtigen. In Fällen, in denen ein Port implantiert wird (empfohlen) und die Austestung mithilfe einer externen Pumpe geschieht, ist eine ambulante Führung eher zu gewährleisten als bei Patienten mit extern ausgeleitetem Spinalkatheter.

Umstellung von Morphin auf Ziconotid

Die intrathekale Morphintherapie sollte ausschleichend abgesetzt und der Patient auf eine Äquivalentdosis systemischer Opioide umgestellt werden. Eine Kombinationstherapie mit systemischen Opioiden ist möglich. Auch die Umstellung von Morphin auf Ziconotid sollte in einem kompetenten Zentrum erfolgen, welches in der Behandlung von Patienten mit intrathekalen Schmerztherapie erfahren ist.

Kommentar:

Die Umstellung erfolgt nach den allgemeinen Empfehlungen eines Opioidwechsels bei intrathekalen Therapie [16]. Im Idealfall sollte die Stabilisierung des Patienten auf die systemische Opioidtherapie abgewartet und erst anschließend mit der Ziconotidtherapie begonnen werden. In Einzelfällen ist auch eine andere Vorgehensweise möglich.

Kombinationstherapie mit anderen Substanzen

Intrathekale Kombinationstherapien stellen individuelle Heilversuche dar. Kleinere Studien und Einzelberichte zur Kombinationstherapie mit Morphin sind publiziert [9, 18, 22]. Eine Mischung von Ziconotid und Morphin scheint keinen klinisch relevanten Wirkverlust von Ziconotid zu erzeugen, wenngleich hierfür entsprechende In-vitro-Daten vorliegen [11].

Einzelfallberichte zur Kombinationstherapie mit Baclofen liegen vor [10]. Aufgrund der Tatsache, dass Baclofen den Abbau von Ziconotid zu beschleunigen scheint, ist davon auszugehen, dass bei Mischungen von Ziconotid mit geringeren Baclofenkonzentrationen geringere Ziconotidverluste zu erwarten sind [12].

Aufgrund der unzureichenden Datengrundlage und der fehlenden Zulassung können zu Kombinationstherapien keine Empfehlungen bzw. Anleitungen zur Umsetzung einer jeweiligen Kombinationsbehandlung abgegeben werden.

Fazit

Weitere klinische Erfahrungen mit Ziconotid werden den Stellenwert dieser Substanz in der Schmerztherapie in Zukunft definieren, hoffentlich bestimmte Indikationen oder Subgruppen von geeigneten Patienten erkennen lassen und die Handhabung sowie die Kontrolle über die Nebenwirkungen erleichtern. Die internationale Anwendungsbeobachtung MOTOR P2 (Mechanism Oriented Treatment Of Refractory Pain with Prialt®) und die internationale Registerstudie PRIME (Prial® and Treatment Alternatives in the Management of Refractory Pain) sind hierzu vorbildhaft eingerichtet, um die aufgeworfenen Fragen zu beantworten.

Recommendations for the management of chronic pain by intrathecal ziconotide

Keywords: Chronic pain – Ziconotide – Intrathecal administration

LITERATUR

1. Bowersox, S. S., Gadbois, T., Singh, T., Pettus, M., Wang, Y. X., Luther, R. R.: Selective N-type neuronal voltage sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat, models of acute, persistent and neuropathic pain. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279 (1996), 1243–1249.
2. Buchser, E., Durrer, A., Chedel, D., Mustaki, J. P.: Efficacy of intrathecal bupivacaine: how important is the flow rate? *Pain Med.* 5 (2004), 248–252.
3. Brennan, P. M., Wittle, I. R.: Intrathecal baclofen therapy for neurological disorders: a sound knowledge base but many challenges remain. *Br. J. Neurosurg.* 22 (2008), 508–519.
4. Cao, Y. Q.: Voltage-gated calcium channels and pain. *Pain* 126 (2006), 5–9.
5. Deer, T., Krames, E. S., Hassenbusch, S. J., et al.: Polyanalgesic Consensus Conference 2007: Recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation* 10 (2007), 300–328.
6. Ellis, D. J., Dissanayake, S., McGuire, D., et al., the Elan Study 95-002 Group: Continuous intrathecal infusion of ziconotide for treatment of chronic malignant and nonmalignant pain over 12 months: A prospective, open-label study. *Neuromodulation* 11 (2008), 40–49.
7. Malmberg, A. B., Yaksh, T. L.: Effect of continuous intrathecal infusion of ω -conopeptides, N-type calcium channel-blockers, on behaviour and antinociception in the formalin and hot-plate tests in rats. *Pain* 60 (1995), 83–90.
8. Rauck, R. L., Wallace, M. S., Leong, M. S., et al., Ziconotide 301 study group: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of intrathecal ziconotide in adults with severe chronic pain. *J. Pain Symptom. Manage.* 31 (2006), 393–406.
9. Saulino, M.: Successful reduction of neuropathic pain associated with spinal cord injury via a combination of intrathecal hydromorphone and ziconotide: case report. *Spinal Cord* 45 (2007a), 749–752.
10. Saulino, M., Burton, A. W., Danyo, D., Frost, S., Glanzer, J., Solanki, D.: Intrathecal combination therapy of ziconotide and baclofen: case series. Posterpräsentation The 8th World Congress of the International Neuromodulation Society (INS), 07.–12.12.2007, Acapulco, Mexiko (2007b).
11. Shields, D., Montenegro, R., Ragusa, M.: Chemical stability of admixtures combining ziconotide with morphine or hydromorphone during simulated intrathecal administration. *Neuromodulation* 8 (2005), 257–263.
12. Shields, D., Montenegro, R., Aclan, J.: Chemical stability of admixtures combining ziconotide with baclofen during stimulated intrathecal administration. *Neuromodulation* 10 (2007), 12–17.
13. Shields, D. E., Liu, W., Gunning, K., Montenegro, R.: Statistical evaluation of the chemical stability of ziconotide solutions during simulated intrathecal administration: *J. Pain Symptom. Manage.* 36 (2008), e4–e6.
14. Staats, P. S., Yearwood, T., Charapata, S. G., et al.: Intrathecal ziconotide in the treatment of refractory pain in patients with cancer or AIDS. *J. Am. Med. Assoc.* 291 (2004), 63–70.
15. Thompson, J. C., Dunbar, E., Laye, R. R.: Treatment challenges and complications with ziconotide monotherapy in established pump patients. *Pain Physician* 9 (2006), 147–152.
16. Tronnier, V.: Neuromodulation bei chronischen Schmerzzuständen. Elektrische Neurostimulation und rückenmarksnaher Opioidapplikation. Unimed, Bremen London Boston 2005, S. 92 ff.
17. Wallace, M. S., Charapata, S. G., Fisher, R., et al., The Ziconotide Nonmalignant Pain Study 96-002 Group: Intrathecal Ziconotide in the treatment of chronic non-malignant pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Neuromodulation* 9 (2006), 75–86.
18. Wallace, M. S., Rauck, R. L., Fisher, R., Charapata, S. G., Ellis, D., Dissanayake, S.: Intrathecal ziconotide for severe chronic pain: safety and tolerability results of an open-label, long-term trial. *Anesth. Analg.* 106 (2008), 628–637.
19. Wallace, M. S., Kosek, P. S., Staats, P., Fisher, R., Schultz, D. M., Leong, M.: Phase II, open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide in patients receiving intrathecal morphine for severe chronic pain. *Pain Med.* 9 (2008), 271–281.
20. Wang, Y. X., Gao, D., Petrus, M., Phillips, C., Bowersox, S. S.: Interactions of intrathecally administered ziconotide, a selective blocker of neuronal N-type voltage-sensitive channels with morphine on nociception in rats. *Pain* 84 (2000), 271–281.
21. Webster, L. R., Fisher, R., Charapata, S. G., Wallace, M. S.: Long-term intrathecal ziconotide for chronic pain: an open label study. *J. Pain Symptom. Manage.* 37 (2009), 363–372.
22. Webster, L. R., Fakata, K. L., Charapata, S., Fisher, R., Minehart, M.: Open-label, multicenter study of combined intrathecal morphine and ziconotide: addition of morphine in patients receiving ziconotide for severe chronic pain. *Pain Med.* 9 (2008), 282–290.

Für die Verfasser:

Dr. med. Gerhard H. H. Müller-Schwefe
 Deutsche Gesellschaft für Schmerztherapie e.V.
 Schillerplatz 8/1
 73033 Göppingen
 Tel.: +49 7161 976-476
 Fax: +49 7161 976-477
 E-Mail: gerhard@mueller-schwefe.de